

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de Evans e Lúpus Eritematoso Sistémico: Estado da arte de uma associação incomum**

João Grade Santos

---

**Maio'2017**

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Síndrome de Evans e Lúpus Eritematoso Sistémico: Estado da arte de uma associação incomum**

João Grade Santos

**Orientado por:**

Dr<sup>a</sup> Anabela Ferrão

---

**Maio'2017**

## **Resumo**

---

A Síndrome de Evans (SE) é uma patologia auto-imune rara definida pela associação, simultânea ou sequencial, de Anemia Hemolítica Auto-imune (AHA) e Trombocitopenia Imune (TPI). Sendo frequentemente idiopática, constata-se que o Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é a etiologia mais comumente implicada, constituindo também aqui uma complicação rara.

No contexto de LES, observou-se que a SE apresenta um início mais súbito e associa-se a doença mais grave, particularmente no LES de aparecimento no adulto (LESa). Em contrapartida, no LES na infância (LESi) está associada a menor actividade de doença, com uma diminuta incidência da sintomatologia característica.

A primeira linha de tratamento é habitualmente corticosteróides e/ou imunoglobulina intravenosa (IgIV) com uma boa taxa de resposta. A recidiva é comum, e as respostas sustida raras, pelo que, como agentes de segunda linha, privilegia-se a ciclosporina, a azatioprina e o danazol na SE idiopática e a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil (MMF) na SE associada a LES. Em doentes não responsivos, geralmente com SE idiopática, têm sido utilizados o rituximab e a esplenectomia. Está ainda por demonstrar o papel de outras terapêuticas, como o transplante de células estaminais (TCE) hematopoiéticas, na abordagem da SE.

Nos casos de SE associada a LES observa-se uma boa resposta à terapêutica e uma diminuta taxa de recidivas a longo prazo, ao contrário do que sucede no SE idiopática em que o quadro é mais crónico, com frequentes exacerbações e remissões.

No entanto, a morbilidade e mortalidade do LESa com SE é consideravelmente superior constituindo um factor de mau prognóstico nestes doentes contrariamente à LESi em que aparenta ter um curso mais benigno.

Assim assume-se a necessidade de um rastreio periódica de LES em todos os doentes em idade pediátrica que se manifestem com SE, dada a importância de uma terapêutica dirigida e de um seguimento atento destes doentes.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Evans; Anemia Hemolítica Auto-imune; Trombocitopenia Imune; Lúpus Eritematoso Sistémico.

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML**

## Summary

---

Evans Syndrome (ES) is a rare auto-immune disease defined by the combination, simultaneous or sequential, of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia. Although commonly an idiopathic disorder, it is noted that Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is the most frequent aetiology encountered, a rare manifestation nonetheless.

In SLE, ES had a more abrupt appearance and was associated with a more severe disease, particularly in adulthood-onset SLE (aSLE). In spite of this, in childhood-onset SLE (cSLE) it was associated with a lower disease activity and a lower incidence of characteristic symptoms.

First-line therapy is usually corticosteroids and/or intravenous immunoglobulin (IVIg), with a good response rate. Relapses are common, and sustained responses rare, so preferential options for second-line therapy are ciclosporin, azathioprine and danazol in idiopathic ES and cyclophosphamide and mycophenolate mofetil in ES with SLE. In non-responsive patients, usually with idiopathic ES, rituximab and splenectomy have been used. Other therapeutic options, namely haematopoietic cell transplantation, have yet to demonstrate their role in ES.

In ES associated with SLE, a good therapeutic response and a low relapse rate was achieved, unlike idiopathic ES which runs a more chronic course, with frequent relapses and remissions.

However the morbidity and mortality rate in aSLE with ES is considerably higher, being regarded as a poor prognosis factor, despite what is observed in cSLE, in which it appears to indicate a more benign course.

So, it is acknowledged the need for a periodic screening for SLE in all pediatric aged patients that manifest as ES, given the importance of a tailored approach and a careful follow up.

**Keywords:** Evans Syndrome; Autoimmune Haemolytic Anaemia; Immune Thrombocytopenia; Systemic Lupus Erythematosus;

**This Final Paper expresses the opinion of the author, not FML.**

## Índice

---

<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Epidemiologia e Dados Demográficos .....</b>	<b>6</b>
<b>Etiologia.....</b>	<b>7</b>
<b>Manifestações Clínicas e Laboratoriais .....</b>	<b>8</b>
Síndrome de Evans .....	8
Lúpus Eritematoso Sistémico .....	9
<b>Diagnóstico .....</b>	<b>12</b>
<b>Tratamento.....</b>	<b>13</b>
Tratamentos de 1º linha.....	14
Tratamentos de 2º linha.....	15
<b>Prognóstico .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusão .....</b>	<b>20</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>23</b>

## **Introdução**

---

Nesta revisão pretendo abordar a epidemiologia, apresentação clínica, abordagem terapêutica e prognóstico da Síndrome de Evans (SE), com especial ênfase na sua associação ao Lúpus Eritematoso Sistémico (LES). Assim, espero demonstrar as particularidades a ter em conta pelo clínico que se debruça sobre esta temática.

A síndrome de Evans é um distúrbio auto-imune raro, inicialmente descrito em 1951, e caracterizado pela associação simultânea ou sequencial de anemia hemolítica autoimune (AHA), comprovado por teste da antiglobulina (Coombs) directo, e de trombocitopenia imune (TPI).(1)

Esta síndrome pode ser classificada como primária ou idiopática, quando não existe doença associada, ou secundária quando associada a outras doenças autoimunes, como o LES, Síndrome de Anticorpos Anti-fosfolipídicos primário (SAAF), Síndrome de Sjögren, Imunodeficiência Comum Variável (ICV), Linfomas não- Hodgkin e Leucemia Linfocítica Crónica. (2)

Apesar da AHA e da TPI isoladamente serem manifestações típicas do LES, a SE corresponde a uma manifestação incomum e que tem sido pouco investigada, pelo que merece destaque na presente revisão.

## **Epidemiologia e Dados Demográficos**

---

A incidência de AHA e de TPI isoladas, em LES, tem sido classicamente documentada como de 5-10% e de 20-40% respectivamente. (3) No entanto quando avaliando séries de LES pediátrico a incidência de AHA pode atingir os 20 %.(4)

A incidência de SE no LES, no entanto, varia entre os 0,47 e os 2,7% (4–6), demonstrando a raridade desta apresentação clínica.

De acordo com as maiores séries publicadas de SE pediátrico, de 156 e de 42 doentes, a média de idades da citopenia inicial varia entre os 5,4 e os 7,7 anos respectivamente. (7,8) Relativamente à SE em adultos, a média de idades à apresentação é de 52 anos. (2)

Ao contrário das citopenias isoladas, a SE não aparenta ter predileção de sexo, com as séries a divergirem quanto a este parâmetro (2,7,8).

Em grandes séries observou-se que 22% dos doentes tinham 1 ou mais familiares em 1º grau com manifestações imunes, principalmente algum tipo de imunodeficiência, o que leva a assumir a predisposição genética como factor de risco para o desenvolvimento desta patologia. (8)

Abordando a SE no contexto de LES, a médias de idades varia entre 25,7 e 34,2 anos, respeitando a distribuição por sexo de 9:1. (4,5) Tal corresponde à epidemiologia típica de LES, o que se atribui ao facto dos estudos efectuados terem analisado a idade de início dos sintomas com o estabelecimento do diagnóstico de LES.

## **Etiologia**

---

Embora a SE aparente ser um distúrbio da regulação autoimune, a fisiopatologia exacta é desconhecida. Havendo evidência que aponte anomalias quer da imunidade celular, com alterações qualitativas e quantitativas das populações de linfócitos T-helper e T-supressores, quer da humoral, os mais comuns hipogamaglobulinémias IgG, IgM e IgA, e ainda défices linfoproliferativos, (8–10) estudos diferentes apontam para alterações diversas e partilhadas com outras patologias auto-imunes e infeções virais. (9)

A SE, de incidência essencialmente pediátrica, é classificada como primária ou idiopática em 30% dos casos e como secundária em cerca de 10% dos casos, principalmente a LES (em 80% dos casos) e SAAF, mas também Síndrome de Sjögren, ICV, Linfomas não- Hodgkin e Leucemia Linfocítica Crónica.

Nos restantes 60% dos casos é possível observar variadas manifestações auto-imunes concomitantes (principalmente linfoproliferativas e hipogamaglobulinémias), sem diagnóstico estabelecido. (8)

Já na SE de incidência em idade adulta, cerca de 50% dos casos têm uma causa identificada, principalmente LES. (2)

**Table Secondary cases of Evans syndrome, n = 34**

Secondary cases	n
<b>Autoimmune diseases</b>	
Systemic lupus erythematosus	7
"Incomplete" lupus	3
Primary antiphospholipid syndrome	2
Sjögren syndrome	2
<b>Immunodeficiencies</b>	
Common variable immunodeficiency	4
IgA deficiency	2
<b>Lymphomas</b>	
B-cell non-Hodgkin malignant lymphoma	2
Chronic lymphocytic leukemia	3
T-cell non-Hodgkin lymphoma	1
<b>Miscellaneous</b>	
Chronic myelomonocytic leukemia	1
Unclassified lymphoproliferative disorder*	3
MGUS	1
Hepatitis C	1
Congenital asplenia	1
Idiopathic CD4 lymphocytopenia	1

MGUS indicates monoclonal gammopathy of unknown significance.

\*Lymphadenopathy, splenomegaly + polyclonal hypergammaglobulinemia (n = 3) with an excess of large granular lymphocytes in 1 case. No features suggesting an ALPS (no excess of CD3<sup>+</sup> C α/β<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cells in peripheral blood, no Fas, Fas-L, or caspase 8 genes mutations) has been found.

*Tabela 1 - Causas de SE secundário, numa população adulta (n: 64) (2)*

No entanto não existe consenso acerca da classificação de SE em primário ou secundário uma vez que diversos autores assumem o diagnóstico de SE apenas quando este é de causa idiopática, sem nenhuma patologia subjacente às citopenias, o que dificulta a real definição da incidência e prevalência desta patologia. (7,11–13)

## Manifestações Clínicas e Laboratoriais

### Síndrome de Evans

Nos casos de SE observados, as citopenias foram de surgimento simultâneo em 15 a 58% dos doentes, aproximando-se a incidência dos 50% quando analisados isoladamente os casos de SE de início pediátrico. (8,11) Em 11 a 25% (2,8) dos casos apresentam-se primeiro como AHA (com séries mais pequenas entre os 33 e os 66%) (7,14) e em 30% dos casos como TPI (2,8) (com séries mais pequenas entre os 8 e o 75%). (7,11,14)

Nos casos de SE no contexto de LES, as citopenias são simultâneas em 80 a 92% dos casos (4,5). Em séries mais pequenas, esta incidência é inferior, correspondendo na maioria dos casos a TPI como apresentação inicial.(6)



As manifestações clínicas incluem as características habituais de anemia hemolítica: palidez, letargia e icterícia e de trombocitopenia: petéquias, equimoses e hemorragias muco-cutâneas. (9,12) Em alguns pacientes pode ainda ser observada esplenomegália com ou sem linfadenopatias, associada a um risco aumentado de Linfomas secundários. O risco real de desenvolvimento de neoplasias é difícil de determinar devido à dimensão dos estudos, à raridade da doença, e a citopenias autoimunes incorrectamente diagnosticadas como SE, quando se tratam de etiologias potencialmente mais carcinogénicas. (8,13).

## Lúpus Eritematoso Sistémico

As manifestações clínicas são bastante diferentes caso se trate de LES de início adulto (LESa) (80-85% dos casos) ou de início infantil (LESi) (15-20% dos casos). (15)

No caso das manifestações hematológicas estas têm uma incidência maior no LESi (57 vs 36,4%) e são os primeiros sintomas a aparecer em 57% de LESi, comparado com 24% dos casos de LESa.(16)

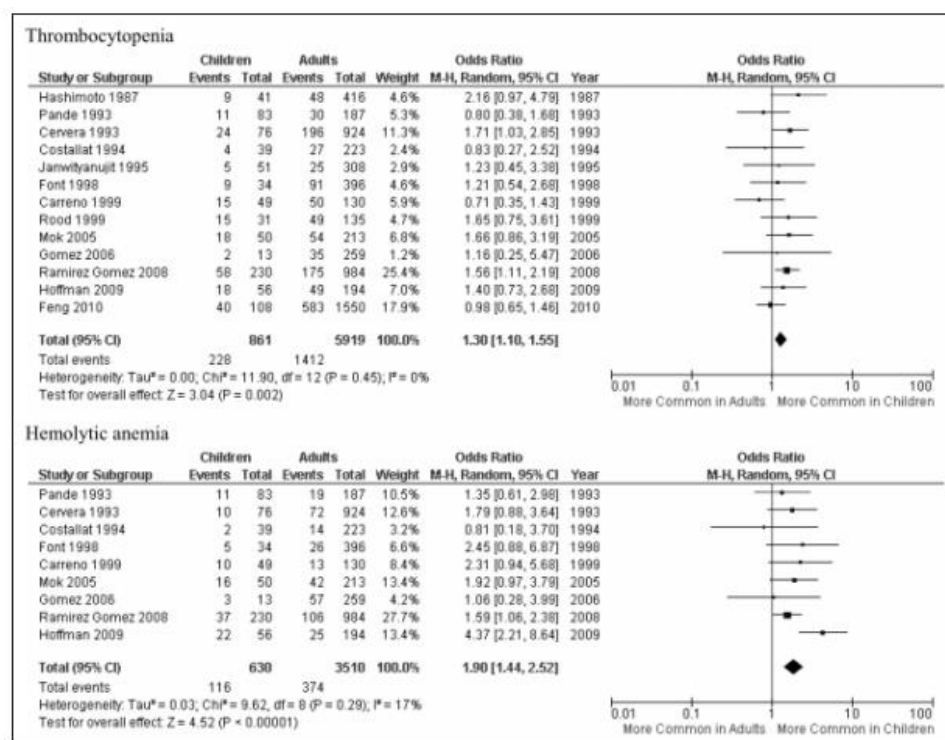


Tabela 2 – Meta-análise da prevalência de manifestações hematológicas (citopenias) em LESi e LESa (15)

Estudos prospectivos com grandes séries de doentes com LES demonstraram que 10% dos doentes irão ter uma manifestação hematológica grave em algum ponto da sua doença, e outros 10% uma manifestação hematológica suficientemente importante que implique vigilância. (3)

Manifestações sistémicas, com atingimento de outros órgãos, são frequentemente observadas nos doentes com SE em contexto de LES sendo que diferentes estudos demonstram frequências diferentes de manifestações extra- hematológicas.

Uma série que identificou 26 SE em 953 doentes com LES concluiu que estes têm maior incidência de nefrite lúpica, serosite e úlceras orais. Sem outras diferenças estatisticamente significativas. (5)

Clinical manifestations in 26 systemic lupus erythematosus (SLE) patients with Evans syndrome (ES) and 927 SLE patients without ES.

Manifestations	SLE patients with ES n (%)	SLE patients w/out ES n (%)
Arthritis	20 (77)	680 (73)
Malar rash	16 (61.5)	501 (54)
Oral ulcers	9 (34.6)*	96 (10.4)
Photosensitivity	15 (58)	472 (51)
Serositis	14 (54)*	240 (25.9)
Nephritis	19 (73)*	416 (44.9)
Neuropsychiatric	5 (19)	237 (25.6)
Pulmonary Involvement	4 (15)	66 (7.1)
Pulmonary hypertension	1	
Pulmonary hemorrhage	2	
Interstitial pneumonitis	1	

\* P < 0.05.

Tabela 3 - Manifestações extra-hematológicas em doentes com LES e SE vs LES sem SE, numa população (5)

Em uma série de doentes chineses que identificou 27 SE em 5742 doentes com LES conclui que estes têm uma maior incidência de fotossensibilidade com uma menor incidência de nefrite lúpica. Sem outras diferenças estatisticamente significativas. (6)

TABLE 1. Comparisons of Systemic Involvement and Laboratory Findings Comparison of SLE Patients With Evans Syndrome (ES) and Without ES

Clinical Features	SLE Patients With ES (n = 27)	SLE Patients Without ES (n = 81)	P Value
General data			
Age (years)	34.2 ± 10.6	33.4 ± 11.1	0.766
Gender (F/M)	22/5	66/15	
Disease duration (months)	46 (1–252)	14 (1–336)	0.074
SLEDAI at disease onset	10 (3–33)	8 (0–26)	0.541
Systemic involvement			
Fever	15 (55.6)	39 (48.1)	0.505
Hair loss	11 (40.7)	24 (29.6)	0.285
Photosensitivity*	7 (25.9)	5 (6.2)	0.013
Oral ulcers	6 (22.2)	9 (11.1)	0.261
Raynaud phenomenon	9 (33.3)	15 (18.5)	0.109
Lupus nephritis*	10 (37)	52 (64.2)	0.013
Nephrotic syndrome	3 (11.1)	19 (23.5)	0.168
Neuropsychiatric lupus	9 (33.3)	16 (19.8)	0.147
Pulmonary involvement	7 (25.9)	13 (16)	0.253
Gastrointestinal involvement	9 (33.3)	19 (23.5)	0.31

Tabela 4 - Manifestações extra-hematológicas em doentes com LES e SE vs LES sem SE, numa população chinesa (6)

Uma possível explicação para a diferença na incidência de nefrite lúpica no último estudo pode ser o facto de, como adiantem os autores, este se tratar do centro nacional de referência para o tratamento de LES, pelo que não excluem um eventual viés de seleção ao terem doentes mais graves (92% tinham doença grave, com um SLE disease activity index, (SLEDAI) >6). (6). As restantes alterações observadas foram confirmados no estudo oposto, mas sem relevância estatística, o que se atribui à reduzida amostra.

Existe apenas um estudo comparativo das manifestações extra-hematológicas especificamente na SE em contexto de LESi que concluiu que estes apresentam uma menor incidência de rash malar e de envolvimento musculoesquelético devido a artrite.

(4)

**TABLE II. Demographic Data, Clinical Manifestations and Disease Activity Score at Diagnosis of 850 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus (cSLE) Patients in the Presence or Absence of Evans Syndrome (ES)**

Variables	With ES (n=11)	Without ES (n=839)	P
<b>Demographic data</b>			
Female gender, n=850	10/11 (91)	720/839 (86)	1.000
Caucasian, n=828	9/11 (81)	582/817 (71)	0.738
Age at cSLE onset (years) n=845	13 (6.83–14.6)	11.83 (0.25–17.8)	0.791
<b>Clinical manifestations</b>			
Constitutional features, n=850	5/11 (45)	540/839 (60)	0.364
Fever, n=835	4/11 (36)	453/824 (55)	0.239
Weight loss, n=820	2/11 (18)	252/809 (31)	0.518
Reticuloendothelial system involvement, n=850	1/11 (36)	282/839 (34)	1.000
Lymphadenopathy, n=823	1/11 (9)	166/812 (20)	0.704
Hepatomegaly, n=829	3/11 (27)	178/818 (21)	0.703
Splenomegaly, n=829	1/11 (9)	75/818 (9)	1.000
Mucocutaneous involvement, n=850	6/11 (54)	644/839 (76)	0.142
Malar rash, n=840	1/11 (9)	447/829 (53)	0.003
Discoid rash, n=842	0/11 (0)	36/831 (4)	1.000
Photosensitivity, n=842	3/11 (27)	376/831 (45)	0.362
Mucosal ulcers, n=844	3/11 (27)	280/833 (34)	0.759
Alopecia, n=840	3/11 (27)	256/829 (31)	1.000
Cutaneous vasculitis, n=842	1/11 (9)	169/831 (20)	0.704
Musculoskeletal involvement, n=850	2/11 (18)	576/839 (69)	0.001
Arthritis, n=848	2/11 (18)	566/837 (68)	0.001
Myositis, n=849	0/11 (0)	34/830 (4)	1.000
Serositis, n=850	3/11 (27)	238/839 (28)	1.000
Pleuritis, n=844	1/11 (9)	149/833 (18)	0.699
Pericarditis, n=844	2/11 (18)	165/833 (20)	1.000
Neuropsychiatric involvement, n=850	3/11 (27)	211/839 (25)	1.000
Central nervous system, n=850	3/11 (27)	206/839 (25)	0.737
Peripheral nervous system, n=850	0/11 (0)	11/839 (1)	1.000
Nephritis, n=834	7/11 (64)	408/823 (50)	0.354

*Tabela 5 Manifestações extra-hematológicas em doentes com LESi e SE vs LESi sem SE (4).*

A ausência de sinais e sintomas típicos de LES nos doentes pediátricos que se manifestam com SE torna desafiante o seu diagnóstico, sendo por isso necessário um elevado grau de suspeita e rastreio periódico desta patologia. (4)

Em relação ao perfil de auto-anticorpos, este não varia significativamente entre LES com e sem SE, com ANA positivos em virtualmente todos os doentes e perfis de Anti-ds/DNA, anti-Sm, Anti-RO/SSA, Anti-La/SSA, Anticardiolipina e anticoagulante lúpico ligeiramente inferiores no primeiro grupo mas sem significado estatístico. (4,6)

Quando se compara a actividade da doença, através do SLEDAI , observa-se que ao passo que no LES, independentemente da faixa etária, a presença de SE em LES está associado a doenças mais graves (5,6), no LESi a presença ou ausência de SE não se correlaciona com a gravidade da doença, o que dificulta ainda mais o seu diagnóstico. (4)

## **Diagnóstico**

---

Um hemograma simples confirma a presença das citopenias e um esfregaço sanguíneo deve ser realizado para identificar os achados característicos de AHA (policromasia e esferócitos) e para excluir outras etiologias (neoplásicas, anemia hemolítica microangiopática, etc.). Evidência de hemólise deve ser pesquisada, incluindo a taxa de reticulócitos, a bilirrubina sérica e a haptoglobina. (9) O teste da antiglobulina (Coombs) directo é quase invariavelmente positivo e necessário ao diagnóstico. (2,7,8) No entanto, caso este seja negativo, e na presença de sinais evidentes de hemólise, sem outra etiologia identificada, o diagnóstico presuntivo de AHA pode ser feito. (2)

Pesquisas de anticorpos anti-plaquetários e anti-granulócitos podem ser realizados mas apenas numa pequena fração de doentes estes serão positivos e os mesmos não são necessários para estabelecimento do diagnóstico pelo que por norma se dispensa a sua realização. (9)

É aconselhável a medição das imunoglobulinas séricas e das subclasses de imunoglobulinas em todos os doentes, não apenas para excluir diagnósticos diferenciais como ICV e défice de IgA, etiologias já mencionadas destas citopenias (2), mas também para estabelecer os seus níveis séricos base previamente ao início da terapêutica imunomoduladora, o que adquire particular relevância tendo em conta o achado comum de hipogamaglobulinémias, nomeadamente IgM, IgG e IgA, nestes doentes. (8–10)

Um mielograma pode ser útil na avaliação de doentes com SE onde é necessário excluir lesões infiltrativas ou síndromes mielodisplásicas, nomeadamente em doentes que se apresentem com pancitopenia. (9) Um mielograma de um doente com SE não associado a este tipo de patologias pode não exibir alterações ou apenas exibir um aumento de celularidade, por megacariócitos, hiperplasia eritróide e precursores mielóides.(2,11,12)

O oposto, diminuição da celularidade medular, pode também ser observado mas ocorre num menor número de casos. (7)

Para além das pesquisas já referidas, nos doentes recentemente diagnosticados com SE, torna-se mandatória a pesquisa activa das causas secundárias já mencionadas. Uma proposta generalista de avaliação inicial encontra-se esquematizada abaixo:

Proposals
Blood smear
Serum protein electrophoresis and serum immunoelectrophoresis (immunofixation)
Measurement of serum immunoglobulin concentrations
Immunophenotyping of circulating B lymphocytes
Antinuclear $\pm$ anti-dsDNA antibodies
Anticardiolipid antibodies and lupus anticoagulant assay*
HIV and HCV tests, HBV test†
CT scan of the chest, abdomen, and pelvis
Bone marrow biopsy‡

HCV indicates hepatitis C virus; and HBV, hepatitis B virus.  
 \*To be considered especially in patients with a history of venous and/or arterial thrombosis and/or in women with recurrent pregnancy loss.  
 †To prevent viral reactivation in HBV carriers prior to corticosteroid therapy and especially if rituximab is considered.  
 ‡To be considered in patients with features suggesting a lymphoproliferative disorder (monoclonal gammopathy).

Tabela 6 - Proposta de avaliação inicial de um doente recentemente diagnosticado com SE. (2)

## Tratamento

O tratamento da SE permanece um desafio. O quadro clínico habitual é caracterizado por períodos de remissão e exacerbação e a resposta à terapêutica varia de indivíduo para indivíduo. (9) A maioria dos doentes necessita de tratamento, raramente respondendo apenas à primeira linha de terapêutica. No entanto, a ocorrência de remissões espontâneas, embora incomum, é ocasionalmente verificada. (7)

Não existem estudos clínicos randomizadas na SE pelo que a evidência disponível se baseia em alguns estudos retrospectivos (2,7,8,17,18) e *case reports* com poucos doentes (11,12,14,19). O racional da terapêutica farmacológica assenta na experiência e evidência observada no tratamento de cada uma das citopenias auto-imunes isoladas, com taxas de sucesso consideravelmente superiores às da SE. (13)

Em contexto agudo, transfusões sanguíneas ou de concentrados eritrocitários/plaquetas podem ser necessários para estabilização hemodinâmica/diminuição do risco hemorrágico respectivamente, embora estas devam ser minimizadas. (9)

### Tratamentos de 1º linha

Os tratamentos mais comumente usados como primeira linha terapêutica são os *corticosteróides (CE) e/ou imunoglobulina IV (IgIV)*.

A grande maioria dos doentes responde a estes tratamentos (com respostas completas ou parciais) mas frequentemente de forma transitória.

Numa das maiores séries estudadas (42 doentes, em que 40 realizaram CE + IgIV) apenas 9 tiveram respostas completas (retorno aos níveis fisiológicos de ambas as linhagens durante 6 meses), com respostas durando até 2 anos. Os restantes doentes tiveram respostas transitórias que duraram entre 2 a 4 semanas. (7)

Noutra série (68 doentes, todos a realizar CE e 33 a realizar ainda IgIV) foi possível obter cerca de 80% de respostas iniciais, com metade dos doentes a atingirem respostas completas, mas quase invariavelmente transitórias, com grande parte (73%) a necessitar de terapêuticas de 2º linha para manutenção de remissão. (2)

Em séries mais pequenas foram atingidas taxas de remissão semelhantes mas com recidiva aquando da redução de dose/suspensão da terapêutica. (11,12,14,19)

Numa série de SE no contexto de LES foi atingida remissão completa com CE em 65,4%, com 26% a não necessitarem de restante terapêutica. (5) Numa série pediátrica a remissão foi atingida em apenas 45%, sem terapêutica adjuvante. (4)

Torna-se impossível sumariar a duração média de resposta e a utilidade destas terapêuticas, seja por essa informação não ser disponibilizada em todas as séries ou, mais frequentemente, pelos resultados estarem enviesados com o uso concomitante de outros imunossuppressores. No entanto, pela experiência na sua utilização e pelo rápido atingimento de resposta no contexto agudo, é razoável a sua utilização como fármacos de primeira-linha (9)

## Tratamentos de 2º linha

Existe uma grande variedade de tratamentos de segunda linha. A escolha de qual utilizar recai em critérios clínicos, particularmente a idade do doente, na gravidade da doença e na sua história natural devido aos efeitos adversos a curto/longo prazo que apresentam diversos destes fármacos. (9)

Options for second and third-line therapy of Evans syndrome.
Immunosuppressive agents
Ciclosporin
Mycophenolate mofetil
Chemotherapy
Vincristine
Cyclophosphamide
Danazol
Splenectomy
Therapeutic antibodies
Rituximab
Alemtuzumab
Other uncommonly used modalities
Azathioprine
Antilymphocyte globulin
6-thioguanine
Tacrolimus
Anti-D
Plasmapheresis

Tabela 7 - Opções terapêuticas de 2ª e 3ª linha na SE (9)

*Os fármacos imunossupressores e quimioterápicos clássicos, bem como o danazol, têm sido utilizados como fármacos de 2º linha, em uso concomitante com os CE ou como poupadores de CE, permitindo reduções da dose destes. Não existem estudos da sua utilização em monoterapia. (9)*

Não existem ainda estudos comparativos entre os diversos fármacos e na maioria das séries o tratamento dos dados surge em conjunto pelo que se torna difícil fazer elações acerca da utilidade terapêutica de cada deles.

Não obstante, e avaliando várias séries, constata-se que os mais utilizados são a ciclosporina, a azatioprina e o danazol, quer para indução de remissão como para manutenção de remissão, nos 2 últimos casos. (2,7,8,11)

Os resultados a curto prazo são bastante bons, com indução de remissão na larga maioria dos doentes, mas com recaídas aquando da redução de dose/suspensão de terapêutica. (2,7,8,11).

No global, e analisando os vários esquemas terapêuticos usados, a recidiva após normalização/controlo da doença nas maiores séries avaliadas varia entre 64 % (*follow up* médio de 4,8 anos) (2) e 74% (*follow up* médio 6.5 anos); (8)

Aquando do tratamento da SE no contexto de LES, a ciclofosfamida e o micofenolato de mofetil (MMF) adquirem maior importância, previsivelmente devido ao papel destes fármacos na indução de remissão das restantes manifestações do LES (4–6).

Uma vez que doses baixas de CE associadas a um fármaco imunossupressor, tipicamente hidroxicloroquina, é um esquema de manutenção típico nestes doentes, nomeadamente nas restantes manifestações imunológicas, é expectável a constatação de uma menor taxa de recidiva do que no SE primário.

Apesar das condicionantes na análise conjunta dos dados, devido à grande variedade de esquemas terapêuticos e dos *timings* empregues, observa-se numa das séries (n:26), com *follow up* médio de 8.7 anos, apenas 15% de recidivas (5) e noutra (n: 27), com *follow up* médio de 30 meses, 22% recidivas (6). Já numa série pediátrica (n: 11), com *follow up* médio de 31 meses, não foram documentadas recidivas (4), o que suporta a tese apresentada.

O *Rituximab*, um anticorpo monoclonal dirigido ao CD20, nos Linfócitos B, tem sido cada vez mais usado como 2º linha com bons resultados.

Numa revisão sistemática do seu uso em trombocitopenias imunes, que avaliou 17 doentes com SE, observou-se neste sub-grupo resposta inicial em 64,7%, com cerca de metade (52,9%) a atingirem resposta completa. Destes, cerca de 60% não tinham recidivado nos *follow up* seguintes. (17)

Outra série avaliando o seu uso em SE (n: 11) evidenciou taxas de resposta de 82% com taxas de resposta a longo prazo semelhantes às previamente observadas (64%) (2)

Relativamente aos efeitos adversos relatados, este foram na sua generalidade leves a moderados (84,3% dos doentes tratados), tratando-se maioritariamente de reações alérgicas. Não houve um aumento de processos infecciosos associados ao *Rituximab*, nem mortes associadas, um receio geralmente tido na utilização deste fármaco. (17)

Na SE em contexto de LES o *Rituximab* foi apenas raramente usado sendo impossível inferir acerca da sua utilidade terapêutica (4,5,9). Provavelmente tal deve-se à boa resposta aos agentes imunossupressores convencionais e ao seu papel terapêutico menos



estabelecido no tratamento das manifestações não-hematológicas de LES, que frequentemente acompanham o quadro clínico.

A *Esplenectomia* tem sido usada nos casos refractários à terapêutica médica, dependentes da mesma ou em doentes que não a toleram (18). Sendo o baço o local da destruição de ambas as linhagens nas citopenias imunomediadas, este assume-se como factor fisiopatológico central à TPI e à AHA pelo que a esplenectomia tem sido extensamente usada em citopenias autoimunes isoladas com excelentes resultados.

Na SE isolada, uma série avaliada (n: 32) demonstrou uma resposta (completa ou parcial) a curto prazo de 72%. Após um *follow up* médio de 6,9 anos, em 66% dos doentes persistia uma resposta a longo prazo, incluindo 41% de doentes com resposta completa. Nesta série, e durante *follow up*, 2 doentes morreram de eventos trombo-embólicos e não foi observado nenhum caso de infeção grave pós-esplenectomia. (18)

Numa série mais pequena (n:19), a taxa de resposta a curto prazo foi de 78%, com 52% de respostas a longo prazo (*follow up* médio de 8 anos). Houve uma morte documentada por sépsis, mas sem relatos de eventos trombo-embólicos.(2)

Séries mais antigas e *case reports* isolados demonstraram eficácias variadas da esplenectomia, possivelmente relacionada com o tamanho da amostragem e com as diferenças na terapêutica adjuvante no *follow up* (7,11,14,19).

À semelhança do Rituximab, a esplenectomia na SE em contexto de LES foi apenas usada em casos esporádicos sendo impossível inferir acerca da sua utilidade terapêutica (4,5,9). Tal deve-se não só ao exposto acima, de um melhor controlo da doença com os agentes imunossuppressores clássicos, como se acresce o aumento do risco infeccioso e trombótico, uma preocupação maior no contexto de LES, pelo que o seu uso é preterido em relação às restantes opções terapêutica.

De qualquer das formas, parece claro que a eficácia da esplenectomia no controlo da SE está longe do verificado nas citopenias isoladas, nomeadamente TPI que ronda os 70-75% de resposta sustida. (9)

Assim, pela elevada taxa de recidivas pós-esplenectomia, e dados os riscos infecciosos e trombóticos a longo prazo, aliado ao aumento da evidência da eficácia e segurança do uso do Rituximab, o uso deste segundo como alternativa aos imunossuppressores tradicionais parece ser o mais adequado. (9)

Outras terapêuticas, experimentais, para a SE incluem o *transplante de células estaminais (TCE) hematopoiéticas*. A geração de um sistema imune “novo”, juntamente com a imunossupressão acentuada associada à terapêutica adjuvante, causa um efeito de “enxerto vs autoimunidade” com grande potencial terapêutico.

Uma revisão de várias séries avaliou os resultados de 36 doentes com citopenias imunes, dos quais 7 tinham SE. Neste sub-grupo observou-se uma taxa de resposta sustida em 28,6% dos doentes. Na maior série estudada de TCE hematopoiéticas em doentes com citopenias imunes, com 52 doentes diagnosticados com TPI, AHA e SE submetidos a TCE alogénicos e autólogos, observou-se uma sobrevida média a 5 anos de 61%, sem diferença estatística de eficácia entre as 2 modalidades, não havendo discriminação por sub-grupos de diagnóstico. (20)

Quanto aos efeitos adversos, as hemorragias derivadas das variadas manipulações associadas a trombocitopenia são comuns, com uma série relatando 16% (n: 25) de doentes que morreram de shock hemorrágico na sequência TCE. (20)

Havendo alguns casos descritos de tratamento de doenças auto-imunes severas através de TCE hematopoiéticas, com resultados promissores, o uso desta terapêutica no tratamento de SE em contexto de LES resume-se a escassos *case reports*.(21)

Como tal, pela ausência de dados mais robustos e pela preocupação de segurança associada ao seu uso, a realização de TCE hematopoiéticas não deve ser realizada fora de centros especializados e idealmente no contexto de ensaios clínicos que avaliarão a sua validade como opção terapêutica futura. (20)

## **Prognóstico**

---

A SE tem um curso clínico que tende para a cronicidade, facto observado em todas as séries, com apenas 32/33% dos doentes a apresentarem-se em remissão sem tratamento no *follow up* (4,8 anos/3 anos, respectivamente). (2,7) Salienta-se ainda que 12 a 26% dos doentes mantinham doença activa, apesar da utilização dos vários esquemas terapêuticos.(2,7,8) Os restantes apresentavam algum grau de resposta, completa ou parcial, sobre terapêutica.

Como previamente referido, mais do que um quadro clínico mantido no tempo, a SE é caracterizada por episódios recorrentes de recidivas e remissões quer de cada citopenia isolada, quer de ambas em simultâneo. (9)

Avaliando a maior série estudada (n: 90), com um *follow up* médio de 6,8 anos, cerca de 74% dos doentes tinham recidivado, 52% com SE, 40% com TPI isolada e 8% com AHA isolada. A sobrevida livre de doença era de 25 e 61% para TPI e AHA, respectivamente. (8)

Outra série (n:42), com *follow up* médio de 3 anos, demonstrou recidiva de TPI em 60% dos doentes e AHA em 31% dos doentes (7)

Estes estudos reforçam a evidência encontrada em séries mais antigas e com menor número de doentes que as recidivas com episódios de TPI são mais frequentes e mais difíceis de tratar. (9)

Poucos estudos se debruçaram sobre a morbilidade associada a SE primário, no entanto numa série constatou-se, num *follow up* de 3 anos, 29% de casos de hemorragias e 29% de casos de infeções invasivas, sem discriminação quanto à gravidade. (7)

Já as séries que avaliaram a incidência de SE em LES demonstraram uma recidiva de 0, 15 e 22%, consideravelmente inferior à observada nas séries de SE primário. (4–6) Como referido acima, dada a terapêutica crónica com CE e/ou imunossuppressores nos doentes com LES pelas restantes manifestações imunológicas, é expectável a constatação de uma menor taxa de recidiva do que nos casos de SE primário. Quanto às co-morbilidades associadas, são indissociáveis as manifestações associadas exclusivamente à SE das restantes manifestações de LES ou da sua terapêutica.

Os dados sobre a sobrevida a longo prazo nestes doentes são, por sua vez, bastante díspares.

Relativamente à SE no geral, numa série pediátrica, com 156 doentes, a taxa de mortalidade (com um *follow up* de 6.5 anos) foi de 10% (8). Tal contrasta com uma série exclusivamente de doentes adultos com 68 doentes, que evidencia uma mortalidade de 24% (com um *follow up* de 3.8). (2)

Séries mais antigas demonstram taxas de mortalidade bastante variadas, entre 0 a 36%, o que se assume dever-se ao pequeno tamanho da amostragem e à grande heterogeneidade no tratamento e seguimento dos doentes. (7,11,12,14,19,22).

As causas de morte deveram-se maioritariamente a distúrbios hemorrágicos e a sépsis, com raros casos de síndromes mielodisplásicas ou doenças linfoproliferativas associadas, (2,8,14), no entanto na série exclusivamente de doentes adultos houve uma importante preponderância de causas de morte cardiovasculares e neoplásicas, não relacionadas com SE, responsável por mais de metade das mortes. De referir, ainda, que não se verificaram nesta série eventos hemorrágicos directamente relacionados com a morte. (2)

Tal reveste-se de particular importância tendo em conta que na série pediátrica todas as mortes podiam ser atribuídas a consequências da patologia de base ou da imunossupressão dos tratamentos, (8) pelo que da mesma se pode extrapolar uma mais realística taxa de mortalidade na SE.

A taxa de mortalidade de SE em LES é de difícil caracterização. Nas séries observadas esta variou entre 0 (com tempo médio de *follow up* 2.5 anos) a 27% (*follow up* médio de 8,72 anos). (4–6) Nenhuma das mortes observadas se deveu a eventos hemorrágicos, com a maioria a dever-se a septicémia ou outras manifestações do LES.

Tendo em conta que a taxa de mortalidade a 10 anos do LES é, actualmente, de cerca de 5%, correspondendo um terço das causas a LES activo, um terço a septicémia e um terço a eventos tromboembólicos, (23) pudemos inferir que, para além do SE estar associado a uma maior actividade de doença como referido acima, está também associado a um pior prognóstico.

De notar, no entanto, que quando foram avaliados apenas doentes pediátricos, apesar de um curto *follow up* médio de cerca de 2 anos, verificou-se uma menor actividade da doença, como já referido, não se tendo verificado mortes, (4) pelo que nesta faixa etária a SE poderá não ter implicações na gravidade das manifestações.

## **Conclusão**

---

Nesta revisão pude abordar extensivamente as características epidemiológicas, clínico-laboratoriais e terapêuticas da Síndrome de Evans, nomeadamente secundária a LES.

Pude assim constatar que embora se trate de uma complicação rara de LES, esta corresponde à maioria dos casos de SE com etiologia identificada, respeitando neste

caso a epidemiologia típica desta patologia relativamente à faixa etária mais afectada e à frequência por sexo.

Quanto à apresentação clínica salienta-se uma maior incidência da vertente simultânea de ambas as citopenias, na SE secundário a LES quando comparado com a SE idiopática. Tal traduz uma instalação mais súbita do quadro clínico, comparada com a instalação insidiosa, muitas vezes com anos de distância, de cada uma das citopenias na SE idiopático.

Foram ainda demonstrado as particularidades a ter em conta na abordagem do doente com SE, com suspeita de LES como etiologia secundária.

Embora a SE secundária a LESa esteja associada a doença mais grave, com variadas manifestações extra-hematológicas, o que denota uma acentuada desregulação imune, e como tal de mais óbvia identificação e diagnóstico, a SE secundária a LESi está associada a uma menor incidência da sintomatologia típica de LES, como o rash malar e o envolvimento musculo-esquelético, pelo que se torna desafiante o diagnóstico nesta população.

Como tal reitera-se a necessidade da exclusão periódico desta patologia em todos os doentes em idade pediátrica que se manifestem com SE, mesmo sem outras manifestações sintomatológicas sugestivas de tal.

Uma proposta generalista de avaliação inicial, que contempla esta patologia e outras conhecidas etiologias de SE e de pancitopenias, foi apresentada para que sirva de indicação ao médico assistente.

Relativamente à abordagem terapêutica salienta-se a premente necessidade de ensaios clínicos, randomizados, que averiguem a utilidade clínica dos vários fármacos empregues no tratamento desta patologia. A evidência existente baseia-se em alguns estudos retrospectivos e *case reports*, que revelam manifestas incongruências e dificultam uma abordagem terapêutica baseada na evidência.

É razoável a utilização de corticosteróides e/ou IgIV como terapêutica de primeira-linha pela segurança da sua utilização e rápida indução de remissão, com recurso ao suporte transfusional quando necessário, na SE independentemente da etiologia.

No entanto, pela baixa taxa de respostas mantidas, é necessário na larga maioria de doentes a adição de um ou mais fármacos de segunda linha, geralmente um

imunossupressor ou quimioterápico clássico. Na SE idiopática assumem maior relevância a ciclosporina, a azatioprina e o danazol. No tratamento de SE associado ao LES é comumente utilizada a ciclofosfamida e o MMF, fármacos com conhecida eficácia nas restantes manifestações do LES, que frequentemente acompanham o quadro clínico.

Nos casos de SE associado a LES, o esquema de indução de remissão, bem como a utilização comum de esquemas de manutenção para o controlo das manifestações extra-hematológicas, levam a uma acentuada resposta terapêutica e uma diminuta taxa de recidivas a longo prazo, ao contrário do que sucede na SE idiopática.

Nesta população, uma considerável parte dos doentes não responde às terapêuticas classicamente utilizadas e é comum a ocorrência de recidivas. O Rituximab tem sido progressivamente usado pelo seu aceitável perfil de risco, sem efeitos adversos major identificados, e pela eficácia aparentemente superior na manutenção de remissão em relação aos agentes clássicos.

A Esplenectomia tem sido usada nos casos não responsivos ou em doentes que não toleram terapêutica médica no entanto, a significativa taxa de eventos trombóticos e infecciosos observada a longo prazo, associada à sua modesta eficácia e à existência de alternativas mais eficazes, relegam esta terapêutica para última linha.

Está ainda por demonstrar o papel de outras terapêuticas, como o TCE hematopoiéticas, na abordagem da SE.

Relativamente ao prognóstico da SE, foi constatada uma elevada taxa de eventos hemorrágicos e infecciosos a longo prazos em doentes com SE idiopática, quer pela patologia como pela terapêutica usada. Nos doentes com SE associada a LES, este tipo de eventos não podem ser isoladamente atribuídos à SE ou à sua terapêutica, em detrimento das manifestações/complicações clássicas do LES.

A mortalidade da SE associada a LES é consideravelmente superior ao da SE idiopática e à generalidade dos doentes de LES, pelo que se pode considerar um factor de mau prognóstico nestes doentes. No entanto, quando estudada apenas a população pediátrica, para além de associado a uma menor actividade da doença, aparenta ter um curso mais benigno.

Pelas assinaladas diferenças na apresentação clínica, tratamento e prognóstico da SE, quando associada ao LES, é importante que o clínico em potencial contacto com estas patologias apresente um conhecimento aprofundado das mesmas, promovendo o seu reconhecimento atempado e otimizando a terapêutica e o seguimento destes doentes.

## **Agradecimentos**

---

Um especial agradecimento à Dr<sup>a</sup> Anabela Ferrão pela orientação e inestimável apoio na concretização deste Trabalho Final de Mestrado.

## **Bibliografia**

---

1. Evans R, Takahashi K, Duane R. Primary thrombocytopenic purpura and acquired haemolytic anemia: evidence for a common eti. Vol. 87, AMA Arch Intern Med. 1951. p. 48–65.
2. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: New insight into the disease based on the analysis of 68 cases. Blood. 2009;114(15):3167–72.
3. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology. 2003;42(2):230–4.
4. Lube GE, Leme Ferriani MP, Arruda Campos LM, Terreri MT, Bonfa E, Magalhaes CS, et al. Evans Syndrome at Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis: A Large Multicenter Study. Pediatr Blood Cancer. 2016;63(7):1238–43.
5. Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LTL. Evans syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: Clinical presentation and outcome. Jt Bone Spine. 2012;79(4):362–4.
6. Zhang L, Wu X, Wang L, Li J, Chen H, Zhao Y, et al. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus Patients Complicated With Evans Syndrome: A Case-Control, Single Center Study. Medicine (Baltimore) [Internet].

2016;95(15):e3279.

7. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans Syndrome: Results of a National Survey. *J Pediatr Hematol/Oncology*. 1997;19(5):433–7.
8. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr* [Internet]. 2015;3(September):79.
9. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. Vol. 132, *British Journal of Haematology*. 2006. p. 125–37.
10. Wang W, Herrod H, Pui CH, Presbury G, Wilimas J. Immunoregulatory abnormalities in Evans syndrome. *Am J Hematol* [Internet]. 1983;15(4):381–90.
11. Pui C-H, Wilimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood. 1980;97(5):754–8.
12. Dhingra KK, Jain D, Mandal S, Khurana N, Singh T, Gupta N. Evans syndrome: a study of six cases with review of literature. *Hematology*. 2008;13(6):356–60.
13. Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. Vol. 60, *Pediatric Clinics of North America*. 2013. p. 1489–511.
14. Ng SC. Evans syndrome: a report on 12 patients. *Clin Lab Haematol* [Internet]. 1992;14(3):189–93.
15. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus*. 2011;20(13):1345–55.
16. Gyo N, Siminszky Z, Malik A, Szegedi G, Zeher M, Tarr T, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;0:1–8.
17. Liang Y, Zhang L, Gao J, Hu D, Ai Y. Rituximab for children with immune thrombocytopenia: A systematic review. *PLoS One*. 2012;7(5).
18. Li Y, Pankaj P, Wang X, Wang Y, Peng B. Splenectomy in the management of Evans syndrome in adults: Long-term follow up of 32 patients. *Surg Pract*. 2014;18(1):15–22.



19. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter* [Internet]. 2015;37(4):230–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.03.002>
20. Vaughn JE, Anwer F, Deeg HJ. Treatment of refractory ITP and Evans syndrome by haematopoietic cell transplantation: Is it indicated, and for whom? Vol. 110, *Vox Sanguinis*. 2016. p. 5–11.
21. Musso M, Porretto F, Crescimanno A, Bondi F, Polizzi V, Scalone R, et al. CASE REPORT Autologous peripheral blood stem and progenitor ( CD34  $\frac{+}{-}$  ) cell transplantation for systemic lupus erythematosus complicated by Evans Syndrome. *Lupus*. 1998;7:492–4.
22. Scaradavou A, Bussel J. Evans syndrome. Results of a pilot study utilizing a multiagent treatment protocol. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 1995;17(4):290–5.
23. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Med* [Internet]. 1999;78(3):167–75.